

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2008

LARIAM 250 mg, comprimés sécables
B/8 (CIP : 339 616 8)

Laboratoires Roche
méfloquine
Code ATC : P01BC02

Liste I

Date des AMM : 17 mai 1985

Motif de la demande :

A la demande du Ministre de la Santé et des solidarités, la Commission examine :

- 1) L'opportunité de la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme pour les assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées, effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre.
- 2) L'opportunité d'étendre la prise en charge de la chimioprophylaxie du paludisme aux assurés sociaux résidents de Mayotte.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate de méfloquine..... 274,09 mg (correspond à méfloquine 250 mg)

1.2. Indications thérapeutiques

- « Prophylaxie du paludisme en zone d'incidence élevée de paludisme chimiorésistant (pays du groupe 3).
- Traitement des accès simples de paludisme contracté en particulier en zone de résistance aux amino-4-quinoléïnes (chloroquine).

Remarque : en cas de vomissements itératifs, d'accès compliqués, graves ou pernicieux, un traitement antipaludique par voie parentérale est nécessaire.

Il est nécessaire, lors de la prescription d'antipaludiques, de prendre en compte les recommandations des autorités sanitaires nationales et internationales concernant l'évolution des chimiorésistances ».

1.3. Posologie et mode d'administration (cf. RCP)

Chimioprophylaxie du paludisme

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg : la dose de méfloquine base recommandée en prophylaxie est de 250 mg en une prise par semaine.

Chez l'adulte et l'enfant dont le poids est compris entre 15 et 45 kg (soit pour l'enfant, un âge compris entre environ trois et quinze ans) : la dose de méfloquine base, recommandée en prophylaxie est de 5 mg/kg en une prise par semaine.

Soit à titre indicatif, en fonction du poids :

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 45 kg :
1 comprimé à 250 mg une fois par semaine.
- chez l'adulte et l'enfant entre 45 et 15 kg (soit pour l'enfant, un âge compris entre environ trois et quinze ans) :
 - de 31 à 45 kg : 3/4 de comprimés à 250 mg en une prise par semaine,
 - de 20 à 30 kg : 1/2 comprimé à 250 mg en une prise par semaine,
 - de 15 à 19 kg : 1/4 de comprimé à 250 mg une fois par semaine.

En l'absence de données cliniques, il convient d'éviter l'utilisation de la méfloquine en prophylaxie chez les enfants de moins de 15 kg.

Afin de s'assurer que la prise de méfloquine est bien tolérée avant le départ en zone d'endémie palustre, il est recommandé de prévoir la première prise dix jours avant le départ et la deuxième prise trois jours avant le départ. Les prises suivantes doivent se faire toutes les semaines à jour fixe.

Afin de réduire le risque d'accès palustre par reviviscence des formes intrahépatiques, et du fait de la longue demi-vie de la méfloquine, la dernière prise doit avoir lieu au moins trois semaines après le retour de la zone d'endémie.

Traitement curatif et mode d'administration (Cf. RCP)

2 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

2.1. Service médical rendu

2.1.1. Gravité de la pathologie

Le paludisme est une maladie grave en raison d'une léthalité potentielle lorsque *Plasmodium falciparum* en est la cause. De plus, les résistances de cette espèce à certains antipaludiques sont fréquentes. Cette parasitose fait l'objet d'un programme de contrôle par l'OMS¹.

La chimioprophylaxie est surtout mise en œuvre pour les risques d'infection à *Plasmodium falciparum* dont l'évolution peut être fatale.

2.1.2. Efficacité/effets indésirables

La méfloquine est efficace pour la prévention et le traitement du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Elle a une efficacité équivalente (c.-à-d. > 95 %) ^{2,3,4} à celle de l'association atovaquone-proguanil pour la chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant. Des souches de *P. falciparum* résistantes à la méfloquine ont été observées dans certaines régions du sud-Est asiatique (zones forestières de la Thaïlande, frontalières du Cambodge, du Myanmar et du Laos) et de l'Afrique de l'Ouest⁵.

La méfloquine est généralement bien tolérée lorsqu'elle est administrée à titre prophylactique, sous réserve des contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi (cf. RCP). Les effets les plus fréquents chez les sujets prenant de la méfloquine sont des nausées, vomissement et vertiges ; ces effets couramment rencontrés notamment en début d'une prophylaxie par la méfloquine, sont généralement modérés et ont tendance à diminuer lors de la poursuite du traitement. L'attention doit être attirée sur le risque de survenue de troubles neuropsychiatriques tels que anxiété aiguë, syndrome dépressif, agitation ou confusion mentale au cours de l'administration prophylactique de la méfloquine, qui imposent l'arrêt du traitement (cf. RCP mise en gardes et précautions d'emploi).

2.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission s'appuie sur les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique⁶ qui élabore chaque année des directives destinées aux voyageurs incluant les modalités de chimioprophylaxie antipaludique selon les zones visitées. Le choix de l'antipaludique est fonction :

- du lieu de séjour,
- de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité des antipaludiques sur les souches résistantes,
- de l'âge du voyageur,
- de la durée du séjour en zone impaludée,
- des contre-indications individuelles, notamment chez les sujets soumis à des prises médicamenteuses et chez les femmes enceintes.

¹ World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria.

² Overbosch D. et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non-immune travelers: results from a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis. 2001 Oct 1;33(7):1015-21.

³ Croft AMJ. Et al. Mefloquine for preventing malaria in non-immune adult travellers (review). The Cochrane library 2007, issue 3, Art. N° CD000138. DOI: 10. 1002/14651 858. CD000138.

⁴ Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. J Antimicrob Chemother. 2007 Nov;60(5):929-36.

⁵ Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs. Report on global monitoring 1996-2004. World Health Organisation.

⁶ Recommandations publiées chaque année dans le bulletin *Epidémiologique Hebdomadaire (BEH)* de l'Institut de Veille Sanitaire (www.invs.sante.fr), sous l'égide du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France, devenu le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) – Recommandations sanitaires pour les voyageurs – séance du 12 juin 2007.

L'annexe 1 indique le risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée selon les zones visitées (classées par l'OMS en groupe 1, 2 et 3 selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil).

La méfloquine est un des médicaments de choix, avec l'association atovaquone-proguanil et la doxycycline pour la prévention du paludisme chez les voyageurs qui se rendent dans des zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance (groupes 3). Elle peut être prescrite chez l'adulte, l'enfant à partir de 15 kg et la femme enceinte.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

2.2. Recommandations de la commission de la transparence

Compte tenu du classement de la Guyane française et de Mayotte parmi les pays du groupe 3 [Zone de prévalence élevée de *P. falciparum* chloroquinorésistant et multirésistant (résistances au proguanil-cycloguanil et à la pyriméthamine)], les seuls antipaludiques utilisables en prophylaxie sont la méfloquine, l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline. Cependant, ces traitements ne conviennent pas aux jeunes enfants. L'atovaquone-proguanil est indiquée en chimioprophylaxie chez l'enfant à partir de 11 kg ; la méfloquine chez l'enfant à partir de 15 kg ; tandis que la doxycycline est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte et la femme qui allaite.

La chloroquine + le proguanil pourraient représenter dans de très rares cas une alternative aux antipaludiques recommandés en première intention (méfloquine, doxycycline, atovaquone-proguanil), en cas de contre-indication, de mauvaise tolérance ou de dosage inadapté (notamment chez l'enfant de moins de 2-3 ans).

Proposer une chimioprophylaxie dans un territoire d'endémie palustre ne se conçoit que pour les sujets qui ne vivent pas habituellement en zone de transmission (et sont donc non immuns) mais vont séjourner temporairement dans cette zone. Cette recommandation de chimioprophylaxie est donc justifiée en Guyane pour les habitants de la bande littorale qui doivent se rendre dans l'intérieur du département, particulièrement le long des fleuves frontaliers.

Pour les habitants de Mayotte (endémique sur la totalité du territoire), la chimioprophylaxie n'est justifiée que pour les femmes enceintes en utilisant un traitement curatif intermittent préventif^{7,8,9}, de préférence par la sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR) qui est le traitement actuellement recommandé par l'OMS (au moins 2 doses espacées d'au moins 1 mois à partir de la perception des mouvements fœtaux. cf annexe 2), ou alors en utilisant une chimioprophylaxie par la méfloquine^{10,11} ou par l'association atovaquone-proguanil en cas d'impossibilité de prescrire la méfloquine¹². Il est en revanche indispensable d'améliorer la mise à disposition de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour toute la population, de lutter plus efficacement contre les gîtes à moustiques.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Guyane non résidents des zones impaludées effectuant un séjour unique ou occasionnel de moins de 3 mois en zone d'endémie palustre.

⁷ World Health Organisation. Technical Expert Group meeting on intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp). WHO HEADQUARTERS GENEVA 11-13 JULY 2007

⁸ World Health Organisation. A strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy In the African Region. Brazzaville:WHO Regional Office for Africa, 2004. AFR/MAL/04/01

⁹ Organisation mondiale de la santé : Des vies en danger : le paludisme pendant la grossesse. In : <http://www.who.int/features/2003/04b/fr/>

¹⁰ Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L et al. Malaria parasite infection during pregnancy and at delivery in mother, placenta and new born: efficacy of chloroquine and mefloquine in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 24-32.

¹¹ Menendes C et al. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. The Lancet Infect Dis 2007; 126-135

¹² Toutefois, le suivi de grossesses exposés à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de MALARONE pourra être envisagée chez la femme enceinte si nécessaire (cf. RCP).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de Mayotte chez la femme enceinte seulement. Dans les autres populations, l'intérêt d'une chimioprophylaxie n'est pas justifié.

2.2.1. Conditionnements : il est adapté aux conditions de prescription

2.2.2. Taux de remboursement : 65 %

Annexe 1

Risque de paludisme et la chimioprophylaxie recommandée pour chaque pays (Extrait du BEH 24/12 juin 2007).

Tableau 1 Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, 2007 <i>Table 1 List of countries requiring antimalarial prophylaxis, 2007</i>					
Pays ⁽¹⁾	Situation du paludisme 2007/ chimioprophylaxie ⁽²⁾	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative ⁽³⁾	Pays ⁽¹⁾	Situation du paludisme 2007/ chimioprophylaxie ⁽²⁾	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative ⁽³⁾
Afghanistan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Malawi	groupe 3	
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Mali	groupe 2	
Angola	groupe 3		Mauritanie	groupe 2	
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mayotte (collectivité départementale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Argentine (*)	Nord : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mexique (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca : pas de chimioprophylaxie ; reste du pays : groupe 3		Mozambique	groupe 3	
Belize (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Myanmar (ex-Birmanie)	groupe 3	
Bénin	groupe 3		Namibie	groupe 3	
Bhoutan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Népal	Teraï : groupe 2 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Bolivie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Amazonie	Nicaragua (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Botswana	groupe 3		Niger	groupe 2	
Brésil	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Nigéria	groupe 3	
Burkina Faso	groupe 2		Ouganda	groupe 3	
Burundi	groupe 3		Pakistan	groupe 3	
Cambodge	groupe 3		Panama (*)	Ouest : groupe 1 ; Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Cameroun	groupe 3		Papouasie- Nouvelle Guinée	groupe 3	
Chine	Yunnan et Hainan : groupe 3 ; Nord-Est (*) : groupe 1	ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan	Paraguay	Est (*) : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Colombie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Pérou	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Comores	groupe 3		Philippines	groupe 3	
Congo	groupe 3		République dominicaine	groupe 1	
Costa Rica (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	République centrafricaine	groupe 3	
Côte-d'Ivoire	groupe 3		République démocratique du Congo (ex-Zaïre)	groupe 3	
Djibouti	groupe 3		Rwanda	groupe 3	
Équateur	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 1		El Salvador (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Erythrée	groupe 3		Sao Tomé et Príncipe	groupe 3	
Éthiopie	groupe 3		Salomon (îles)	groupe 3	
Gabon	groupe 3		Sénégal	groupe 3	
Gambie	groupe 3		Sierra Leone	groupe 3	
Ghana	groupe 3		Somalie	groupe 3	
Guatemala (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Soudan	groupe 3	
Guinée	groupe 3		Sri Lanka (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guinée-Bissau	groupe 3		Surinam	groupe 3	
Guinée Équatoriale	groupe 3		Swaziland	groupe 3	
Guyana	groupe 3		Tadjikistan (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guyane française	fleuves : groupe 3 ; zone côtière : pas de chimioprophylaxie		Tanzanie	groupe 3	
Haïti	groupe 1		Tchad	groupe 2	
Honduras (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Thaïlande	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays sauf les frontières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie
Inde	État d'Assam : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Timor Oriental	groupe 3	
Indonésie	Bali : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3		Togo	groupe 3	
Iran	Sud-Est : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays	Vanuatu	groupe 2	
Iraq (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Venezuela (Amazonie)	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	
Jamaïque	groupe 1 : Kingston uniquement		Vietnam	bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie ailleurs : groupe 3	pour la bande côtière et les deltas
Kenya	groupe 3		Yemen	groupe 3	
Laos	groupe 3		Zambie	groupe 3	
Libéria	groupe 3		Zimbabwe	groupe 3	
Madagascar	groupe 2				
Malaisie	zones urbaines ou côtières : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3				

(*) Essentiellement *Plasmodium vivax*

(1) Pour l'Afrique, une bonne connaissance des zones de résistances visitées par les voyageurs français permet de distinguer une zone 2 et une zone 3. Cette distinction n'apparaît pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC. Il faut noter une modification de la classification OMS depuis 2005 qui définit 4 types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématisée entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi : I = groupe 1*, II = groupe 1, III = groupe 2, IV = groupe 3.

(2) Groupe 1 : chloroquine ; groupe 2 : chloroquine + proguanil ou atovaquone + proguanil ; groupe 3 : méfloquine ou atovaquone + proguanil ou doxycycline ; cf chapitre 2.2.3.

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à 7 jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

7

Box 2

Recommended interventions for malaria prevention and control during pregnancy (in areas of stable transmission)

The policy for malaria prevention and control during pregnancy in areas of stable transmission should emphasize a package of intermittent preventive treatment (IPT) and insecticide-treated nets (ITNs) and ensure effective case management of malaria illness and anaemia.

Intermittent Preventive Treatment

All pregnant women in areas of stable malaria transmission should receive at least two doses of IPT after quickening. The World Health Organization recommends a schedule of four antenatal clinic visits, with three visits after quickening. The delivery of IPT with each scheduled visit after quickening will assure that a high proportion of women receive at least two doses. IPT-SP doses should not be given more frequently than monthly.

Currently, the most effective drug for IPT is sulfadoxine-pyrimethamine (SP) because of its safety for use during pregnancy, efficacy in reproductive-age women and feasibility for use in programmes as it can be delivered as a single-dose treatment under observation by the health worker.*

Insecticide-Treated Nets

ITNs should be provided to pregnant women as early in pregnancy as possible. Their use should be encouraged for women throughout pregnancy and during the postpartum period. ITNs can be provided either through the antenatal clinic or other sources in the private and public sectors.

Effective Case Management of Malaria Illness and Anaemia

Effective case management of malaria illness for all pregnant women in malarious areas must be assured. Iron supplementation for anaemia should be given to pregnant women as part of routine antenatal care. Pregnant women should also be screened for anaemia, and those with moderate to severe anaemia should be managed according to national reproductive health guidelines.

*Current scientific evidence suggests the following:

- 1) At least two IPT doses are required to achieve optimal benefit in most women;
- 2) One study of IPT in HIV-infected pregnant women has demonstrated that monthly dosing of IPT (with most women getting three to four doses) was necessary to achieve optimal benefit;
- 3) In settings with HIV prevalence in pregnant women greater than 10%, it is more cost effective to treat all women with a three-dose regimen than to screen for HIV and provide this regimen only to HIV-infected women;
- 4) There is no evidence that a third dose of IPT causes any additional risk, that more than three IPT doses during pregnancy offers additional benefit or that receiving three or more doses of IPT with sulfadoxine-pyrimethamine will result in an increased risk of adverse drug reactions. Research to assess the safety, efficacy and programme feasibility of other antimalarial drugs for use in IPT is ongoing.

Extrait de : World Health Organisation. A strategic Framework for Malaria Prevention and Control During Pregnancy in the African Region. Brazzaville : WHO Regional Office for Africa, 2004. AFR/MAL/04/01